

Salmonella Enfeksiyonu İle Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki

Recep Demirbağ

Özet:

Amaç: Ateroskleroz koroner arter hastalığının(KAH) altta yatan en önemli sebebidir. Yapılan çalışmalarda aterosklerozda inflamasyonun rol aldığı bilinmektedir. Bununla ilgili olarak pek çok mikroorganizma üzerinde çalışma yapılmıştır. Bu çalışmamızda daha önceden yapılmamış olan, KAH olan ve olmayan hastalar arasındaki salmonella enfeksiyonu geçirme sıklığı açısından fark olup olmadığını araştırdık. **Metod:** Çalışmaya koroner arter hastalığı olan (35 E, 5 K, Yaş ort.:54.1±8.46) 40 ve olmayan (24 E, 16 K, Yaş ort.:50.7±7.7) 40 olgu alındı. Salmonella typhi O(TO) antikor titresi 1/200 altında ve salmonella typhi H(TH) antikor 1/200 ve üzerinde olanlar salmonella typhi ile enfeksiyon geçirmiş olarak kabul edildi. Amerikan Kalp Cemiyetinin kotlama sistemine göre segmentlerden herhangi birinde ≥ %50 bir darlığın bulunması anlamlı koroner arter hastalığı, segmentlerden hiç birinde darlık saptanmayanlar ise KAH olmayan grup olarak değerlendirildi.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabetes mellitus, ailede KAH öyküsü, hematokrit ve kan kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Koroner hastalığı olmayan grupta kadın cinsiyet oranı, KAH olan grupta ise miyokardiyal infarktüs geçirme sıklığı daha fazla bulundu (p<0.05). Salmonella typhi H antikor titresi KAH olan 22, olmayan 21 hastada 1/200 ve üzerindeydi (p>0.05). Koroner hastalığı olan grupta salmonella geçiren ve geçirmeyenler arasında tutulan damar sayısı ve ortalama darlık yüzdesi anlamlı fark izlenmedi (p>0.05).

Sonuç: Çalışmamızın sonucu salmonella enfeksiyonu geçirmiş kişilerde KAH görülme sıklığı açısından fark olmadığı kanaatini uyandırmaktadır.

Anahtar kelimeler: Salmonella enfeksiyonları, koroner arter hastalıkları, inflamasyon

İnflamasyonun ateroskleroz patogenezinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir (1). Yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığında (KAH) akut faz proteinleri seviyelerinde artma olduğu, aterosklerotik plaklarda aktive makrofajlar, T lenfositler ve mast hücrelerinin bulunması buradaki inflamatuvar yanıtın bir immünite süreci olduğu fikrinin ortaya çıkmasına neden olmuştur (1-2). Araştırmalar aterosklerozdaki bu immünite reaksiyonunu başlatabilecek veya katkıda bulunabilecek mikroorganizmalara yönelmiştir. Helicobacter pylori, klamidy, sitomegalovirus ve bazı herpes virüslerin ateroskleroz patogenezinde rol oynayabileceği bildirilmektedir(3-4). Salmonella grubu ajanların koroner arter hastalığı ile ilgisinin olup olmadığı bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı salmonella enfeksiyonları ile koroner arter hastalığı arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Van Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniğinde 20.7.2000 ile 30.11.2000 tarihleri arasında anjiyografi ile koroner arter hastalığı saptanan 40 ve saptanmayan 40 olgu ardışık olarak alındı. Tüm hastalarda Gruber-Widal testleri için anjiyo öncesi serum örnekleri alındı. Salmonella typhi O(TO) ve H(TH) antikor titrelerine bakıldı. H antikor titresi 1/200 ve üzerinde, O antikor titresi 1/200 altında olanlar salmonella typhi enfeksiyon geçirmiş oldukları kabul edildi. Salmonella typhi H ve O antikor titreleri 1/200 altında olanlar salmonella geçirmemiş olarak değerlendirildi. Akut enfeksiyon döneminde kabul edilenler çalışmaya alınmadı. Tüm olgulara Judkins tekniği ile sağ ve sol oblik pozisyonlarda selektif koroner anjiyografi yapıldı. Elde edilen anjiyogramlar, laboratuvar sonuçlarını bilmeyen iki gözlemci tarafından değerlendirildi. Amerikan Kalp Cemiyetinin (AHA) kotlama sistemine göre (5) segmentlerden herhangi birinde ≥ %50 bir darlığın bulunması anlamlı koroner arter hastalığı olarak kabul edildi. Segmentlerden hiç birinde darlık saptanmayanlar ise KAH olmayan grup olarak değerlendirildi. Koroner lezyonu olan grupta salmonella geçirenler ve geçirmeyen hastalar

*Van Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

Yazışma Adresi: Dr. Recep Demirbağ

Van Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Kardiyoloji Kliniği ABD

Edremit/VAN

Tablo-1 Her iki grubun klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	KAH OLAN (n=40)	KAH OLMAYAN (n=40)	P Değeri
Yaş(ort.± sd) yıl	54.1 ± 8.46	50.7 ± 7.7	AD
Cinsiyet(E/K)	35/5	24/16	<0.05
Hipertansiyon, n(%)	12 (30)	10 (25)	AD
Diyabetes mellitus,n(%)	4 (10)	2 (5)	AD
Sigara içme, n (%)	19 (45)	13 (32)	AD
Mİ,n(%)	15 (37)	2 (5)	<0.01
Ailede KAH , n (%)	13 (33)	9 (23)	AD
Total kolesterol (mg/dl)	182.7±29.7	171.06±21.4	AD
LDL kolesterol (mg/dl)	110.3±39.5	102.9±48.9	AD
HDL kolesterol (mg/dl)	36.6±5.1	37.75±5.5	AD
TG (mg/dl)	159.7±52.6	147.3±54.2	AD
Lökosit sayısı	8100± 1800	7600±1500	AD
Hematokrit	41.4 ± 3.0	39.5 ±3.6	AD
TH >1/200, n(%)	22 (55)	21 (53)	AD

AD:Anlamli değil, Mİ: Miyokard infarktüsü, TG: Trigliserit,TH: Salmonella typhi H antikor titresi,
L: Lenfosit

tutulan damar sayısı ve ortalama darlık yüzdesi bakımında karşılaştırıldı. Ortalama darlık yüzdesi; tüm damar % darlıkları toplanıp tutulan damar sayısına bölünerek elde edildi. Optimal şartlarda yapılan ölçümde kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg olanlar veya antihipertansif tedavi almakta olanlar hipertansif kabul edildi. Daha öncesinde antidiyabetik tedavi almakta olanlar veya ilk ölçümde açlık kan şekeri > 126 mg/dl olanlar diyabetik olarak alındı. Total kolesterolü ≥ 140 mg/dl olan veya kolesterol düşürücü tedavi alanlar hiperkoleserolemi olarak değerlendirildi. Hastaların Mİ geçirip geçirmediikleri anamnez ve EKG bulgularına göre kondu. Birinci derecede yakın akrabalarında 55 yaş ve altında ani ölüm, KAH olup olmadığı araştırıldı. Günde 5 adet veya üstü sigara içenler için içim pozitif kabul edildi. 3 yıl ve üzerinde sigarayı bırakmış olanlar içmiyor kabul edildi. Tüm hastalar anjiyo öncesi tam kan sayımı yapılarak hematokrit ve lökosit değerleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel yöntemler: İstatistikler SPSS for Windows 9,0 bilgisayar programı ile yapıldı Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak hesaplandı. Ortalamaların karşılaştırılmasında student-t testi kullanıldı. Gruber-widal test sonuçlarının değerlendirilmesinde Ki-kare testi kullanıldı. $P<0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Koroner arter segmentlerinden herhangi birinde $\geq 50\%$ bir darlığı olan 40 hastanın 35'ü (%87) erkek, 5'i(%13) kadın ve yaş ortalaması 54.1 ± 8.46 idi. Koronerleri tamamen normal olanların 24'ü (%60) erkek, 16'sı (%40) kadın olup yaş ortalaması 50.7 ± 7.7 bulundu. Koroner hastalığı olan grupta erkeklerin oranı anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Gruplar arasında yaş, sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabetes mellitus, ailede KAH öyküsü, hematokrit, lökosit ve kan kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo-1). Miyokardiyal infarktüs geçirme sıklığı KAH olan grupta % 37, KAH olmayan grupta ise %5 bulundu($p<0.05$).

Gruber-Widal test sonuçları karşılaştırıldığında; Salmonella typhi H antikor titresi 1/200 üzerinde ve O antikor titresi 1/200 altında olan olgu sayısı KAH olanlarda 22 (%55) iken , KAH olmayanlarda 21 (%53) olarak bulundu. Her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Koroner hastalığı olan grupta salmonella geçiren ve geçirmeyenler tutulan damar sayısı ve ortalama darlık yüzdesi tablo-2 de gösterilmiştir. Her iki grupta da benzer olup, aradaki fark anlamlı değildi.

Tablo-2 KAH grubunda Salmonella enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyen grubun tutulan damar sayısı ve ortalama darlık yüzdesi acısında karşılaştırılması

	Salmonella Enfeksiyonu Geçiren Grup N (%)	Salmonella Enfeksiyonu Geçirmeyen Grup N (%)	P
Damar sayısı			p>0.05
Tek Damar	11(50)	10 (56)	
İki Damar	6 (28)	3 (14)	
Üç Damar	5 (22)	5 (30)	
Ortalama Darlık Yüzdesi (%)	81.59 ± 13.86	76.56 ± 16.40	p>0.05

Tartışma

Son yıllarda kabul edilen hipotez; arterosklerozun kronik inflamasyon zemininde gelişen hasara cevap olarak gelişmesidir. Enfeksiyon da arteroskleroz ve dolayısıyla KAH da rol oynayabilir. Birçok viral ve bakteriyel enfeksiyon ajanları ile insanlarda KAH arasında ilişki olduğu bildirilmektedir(8). Salmonella türlerinin gasrointestinal sistem dışında vücudun diğer yerlerini de etkileyerek(6) endokardit, mural endokardiyal trombüs ve arterosklerotik arteriyel anevrizmalar oluşturduğu bilinmektedir(7). Cohen ve arkadaşları(6) yaptıkları çalışmada salmonella etkenlerinin periferik ve visseral arterleri özellikle abdominal aortayı en fazla tuttuğu gösterilmiştir. Olguların çoğunda önceden gastroenterit hikayesi olmadığı ve yaşlarının 50 yaş ve üzerinde aorta da arterosklerozu olduğu bildirilmektedir(6). Salmonella grubu enfeksiyon etkenleri ile KAH arasında bir ilişki olup olmadığı bilinmemektedir. Çalışmamızda salmonella enfeksiyonunun sık görüldüğü bölgemiz ve civarında KAH olan ve olmayan gruplar arasında salmonella enfeksiyonu geçirme oranı arasında fark olup olmadığına baktık. Gruber Widal testi özellikle akut tifo ve enfeksiyon sonrası dönemde faydalı bilgiler vermektedir. Test, tifo etkeni dışında diğer bazı salmonella etkenleri ve antijenik benzerlik gösteren bazı enterik bakterilerle oluşan enfeksiyonlarda da pozitiflik gösterebileceği gibi,

enfeksiyon geçirenlerde çeşitli sebeplerle yalancı negatiflik de gösterebilir (9). Salmonella enfeksiyonu geçirmenin belirlenmesi açısından pratikte kesinlik ifade eden testler bulunmadığından, çalışmamızda bu testi kullandık. Her iki grup arasında salmonella enfeksiyonu geçirme sıklığı benzer olmasına rağmen, KAH olan grupta H antikor titrasyon değerleri daha yüksek ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Koroner hastalığı olan grupta, salmonella geçiren ve geçirmeyen grup arasında tutulan damar sayısı benzer olup, aradaki fark anlamlı değildi. Ortalama darlık yüzdesi açısından karşılaştırıldığında salmonella geçiren grupta darlık yüzdesi nispeten fazla olmasına rağmen , istatistiksel açıda anlamlı fark tespit edilmedi. Koroner arter hastalığı olan ve olmayanlar arasında Salmonella enfeksiyonu geçirme sıklığı açısından, KAH olan grupta salmonella geçiren ve geçirmeyenler arasında tutulan damar sayısı ve ortalama darlık yüzdesi açısından fark olmadığını düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda bakteriyel ajanların kan lipid değerleri ve akut faz reaktanlarını etkileyerek arterosklerozu eğilim oluşturduğu bilinmektedir(10) Çalışmamızın bazı eksik yönleri de bulunmaktadır. H antikor titrasyon değerleri ile beraber CRP gibi akut faz reaktanlarına bakılmış olsaydı daha iyi olurdu. Salmonella enfeksiyonu geçirmiş olanlar ile

olmayanlar arasında CRP değerleri arasında fark olup olmadığı bilinmemektedir.

Viral ve bakteriyel ajanlar ile KAH ilişkisini açıklayan çalışmalar bu mikroorganizmaların konakçıda inflamatuvar reaksiyonları stimüle ettikleri hipotezine dayanarak yapılmışlardır. Enfeksiyonlara karşı oluşan inflamatuvar reaksiyonların şiddeti konakçıdan konakçıya farklılıklar gösterebilmektedir. Bu farklılıkların KAH prevalansında önemli etkilerinin olabileceği düşünülmektedir(11-13). Kronik infeksiyonların KAH ve ateroskleroz gelişiminde ya bağımsız olarak yada bilinen risk faktörlerini etkileyerek rol oynayabileceği düşünülmektedir(14). Çalışmamızın sonucu salmonella enfeksiyonu geçirmiş kişilerde KAH görülme sıklığı açısından fark olmadığı kanaatini uyandırmaktadır. Bu konunun daha kapsamlı çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

The Relationship between Salmonella Infection and Coronary Artery Disease

Abstract:

Aim: Atherosclerosis is the main underlying cause of coronary artery disease (CAD), Numerous studies have reported that infection may be a risk factor for atherosclerosis. There have been numerous seroepidemiological studies an association between infection and CAD. In this study was investigated at having frequency of salmonella typhi infection with CAD and compare without CAD.

Method: Forty patients (35 M, 5 F, mean age 54.1±8.46 years) with CAD and forty patients (24 M, 16 F, mean age 50.7±7.7 years) without CAD were included in the study. Patients whose salmonella typhi O (TO) antibody titre is down 1/200 and whose salmonella typhi H (TH) antibody is 1/200 and up, had been accepted as salmonella typhi infection. According to American heart society's spell system if $\geq$ % 50 narrowness had been found anyone coronary segment is accepted with CAD, and none of coronary segment which hadn't been established narrowness, is accepted without CAD.

Results: No statistically significant difference existed between groups for age, smoking, hypertension, diabetes mellitus, family history of heart disease, hematocrit and blood cholesterol levels. Female sex in without CAD group and having frequency of myocardial infarcts in female sex was observed in as a significant difference ($p<0.05$). Antibody titre of TH 1/200 and up was found 22 patients with CAD and 21 patients without CAD($p>0.05$). In addition, in group CAD; between patients who had had salmonella and who hadn't been watched significant difference at involved coronary vessel number and mean narrowness percent.

Conclusion: In conclusion, this study was suggested that they're no difference CAD on patients who had had salmonella infection.

Key words: coronary artery disease, salmonella infection

Kaynaklar

1. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 9; 350 (9075): 430-6, 1997.
2. de Boer OJ, van der Wal AC, Becker AE. Atherosclerosis, inflammation and infection. *J Pathol* 190: 237-43, 2000.
3. Danesh J, Wong Y, Wart M, Muir J. Chronic infection with *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, or cytomegalovirus: population based study of coronary heart disease. *Heart* 81: 245-247, 1999.
4. Sorlie PD, Adam E, and Melnick SL, et al. Cytomegalovirus/herpesvirus and carotid atherosclerosis: the ARIC study. *J Med Virol* 42; 33-7, 1994.
5. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, et al: A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the ad hoc committee for grading of coronary artery disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 50 (suppl V): V7-V40, 1975.
6. Cohen JI; Bartlett JA; Corey GR. et.al. Extra-intestinal manifestations of salmonella infections. *Medicine (Baltimore)* 66 (5): 349-88, 1987.
7. Adolf W. Karchmer: Infective Endocarditis. E Braunwald et al. (eds). *Heart Disease; Fifth Edition*, W. B. Saunders Co, Philadelphia. p 1082, 1997.
8. Noll G Pathogenesis of atherosclerosis: a possible relation to infection. *Atherosclerosis* 140 (Suppl 1): S3-9, 1998.
9. Pearson RD, Guerrant RL. Enteric fever and other causes of abdominal symptoms with fever. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and practice of infectious diseases; Fifth Edition*, Churchill Livingstone Co. Philadelphia. p 1137, 2000.
10. Ellis RW. Infection and coronary heart disease. *J Med Microbiol* Jul; 46 (7): 535-9, 1997.
11. Ridker PM, Cushman M and Stampfer MJ et al. Enflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Eng J Med* 336: 973-9, 1997.
12. Berk BC, Weintraub WS nad Alexander RW et al. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 65: 168-72, 1990.
13. de Beer FC, Hind CR and Fox KM et al. Measurement of C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. *Br Heart J* 47: 239-43, 1982.
14. Gupta S; Camm AJ. Is there an infective aetiology to atherosclerosis? *Drugs Aging* 13 (1):1-7, 1998.

